



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2007103707/15, 29.06.2005

(30) Конвенционный приоритет:
01.07.2004 DE 102004032049.7
14.07.2004 US 10/890,763

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2008 Бюл. № 32

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
01.02.2007

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/006984 (29.06.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/002884 (12.01.2006)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой

(71) Заявитель(и):
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):
БАРТОЛОМОЙС Иоганнес (DE),
КУГЕЛЬМАНН Генрих (DE),
АРКЕНАУ-МАРИК Элизабет (DE)

(54) **ЗАЩИЩЕННАЯ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ПЕРОРАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ФОРМА**

(57) Формула изобретения

1. Защищенная от применения не по назначению пероральная лекарственная форма с контролируемым высвобождением из нее опиоида для однократного приема в сутки, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один опиоид (А), потенциально являющийся объектом его немедицинского употребления, и/или по меньшей мере одно из его физиологически совместимых соединений, по меньшей мере один синтетический и/или природный полимер (В), необязательно по меньшей мере один образующий замедляющую высвобождение опиоида(ов) матрицу материал, необязательно по меньшей мере одно замедляющее высвобождение опиоида(ов) покрытие, необязательно по меньшей мере одно физиологически совместимое вспомогательное вещество (Б) и необязательно по меньшей мере один воск (Г), при этом компонент (В), соответственно компонент (Г) обладают сопротивлением разрушению по меньшей мере по 500 Н и компонент (В) и возможно используемый компонент (Г) присутствуют в количествах, при которых сопротивление лекарственной формы разрушению составляет по меньшей мере 500 Н.

2. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что опиоид представляет собой по меньшей мере один опиоид, выбранный из группы, включающей оксикодон, гидроморфон, морфин, оксиморфон, трамадол, их стереоизомеры, их рацематы, их энантиомеры, их диастереомеры в любых смесях, их физиологически совместимые соединения, предпочтительно физиологически совместимые соли, наиболее предпочтительно гидрохлориды, сульфаты или сахаринаты, и сольваты, а также их производные, предпочтительно сложные эфиры, простые эфиры или амиды.

3. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что опиоид представляет собой по меньшей мере один опиоид, выбранный из группы, включающей (2R,3R)-1-диметиламино-3-(3-метоксифенил)-2-метилпентан-3-ол, (1RS,3RS,6RS)-6-диметиламинометил-1-(3-метоксифенил)циклогексан-1,3-диол, (1R,2R)-3-(2-диметиламинометилциклогексил)фенол, их физиологически совместимые соли, предпочтительно гидрохлориды, сульфаты и сахаринаты, физиологически совместимые энантиомеры, стереоизомеры, диастереомеры и рацематы, а также их физиологически совместимые производные, предпочтительно простые эфиры, сложные эфиры или амиды.

4. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что она представлена в виде таблетки.

5. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что она представлена в дисперсном виде, предпочтительно в виде микротаблеток, микропеллетов, гранулятов, сфероидов, крупинок или пеллетов, необязательно в спрессованном в таблетки или в расфасованном в капсулы виде.

6. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что она содержит в качестве полимера (В) по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, включающей полиалкиленоксиды, полиэтилены, полипропилены, поливинилхлориды, поликарбонаты, полистиролы, поли(мет)акрилаты, их сополимеры и смеси из по меньшей мере двух представителей указанных классов полимеров или из по меньшей мере двух указанных полимеров.

7. Лекарственная форма по п.6, отличающаяся тем, что полиалкиленоксид представляет собой полиметиленоксид, полиэтиленоксид и/или полипропиленоксид.

8. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что в качестве полимера (В) она содержит высокомолекулярный полиэтиленоксид.

9. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что полимер (В) представляет собой растворимый или набухающий в воде полимер.

10. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что полиэтиленоксид (В) имеет молекулярную массу по меньшей мере 0,5 млн.

11. Лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что молекулярная масса полиэтиленоксида (В) составляет по меньшей мере 1 млн.

12. Лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что молекулярная масса полиэтиленоксида (В) составляет от 1 до 15 млн.

13. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что она в качестве воска (Г) содержит по меньшей мере один природный, полусинтетический и/или синтетический воск с температурой размягчения по меньшей мере 60°C.

14. Лекарственная форма по п.13, отличающаяся тем, что воск (Г) представляет собой карнаубский или пчелиный воск.

15. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что содержание полимерного компонента (В) составляет по меньшей мере 20 мас.%, предпочтительно от 35 до 99,9 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 60 мас.%, в пересчете на всю массу лекарственной формы.

16. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что опиоид присутствует в замедляющей его высвобождение матрице.

17. Лекарственная форма по п.16, отличающаяся тем, что компонент (В) и/или компонент (Г) при его использовании также служит/служат компонентом, образующим замедляющую высвобождение опиоида матрицу.

18. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что материалом, образующим замедляющую высвобождение опиоида матрицу, служит по меньшей мере одно вспомогательное вещество (Б).

19. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что она имеет покрытие, предпочтительно замедляющее высвобождение опиоида и/или маскирующее вкус покрытие.

20. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что она в качестве вспомогательного вещества (Б) содержит по меньшей мере один из следующих, препятствующих ее применению не по назначению компонентов (а)-(е):

- (а) по меньшей мере одно раздражающее полость носа и/или глотки вещество,
- (б) по меньшей мере одно повышающее вязкость средство, которое в извлеченном с помощью минимально необходимого количества водной жидкости экстракте, преимущественно в виде полученного из лекарственной формы экстракта, образует гель, который предпочтительно при его добавлении в дополнительное количество водной жидкости остается визуально различим,
- (в) по меньшей мере один антагонист для действующего вещества, потенциально являющегося объектом его немедицинского употребления,
- (г) по меньшей мере одно рвотное средство,
- (д) по меньшей мере один краситель в качестве аверсивного средства,
- (е) по меньшей мере одно горькое вещество.

21. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что раздражающее вещество, используемое в качестве компонента (а), вызывает жжение, зуд, позыв к чиханию, повышенное выделение секрета или одновременно оказывает по меньшей мере два таких раздражающих действия.

22. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что основу раздражающего вещества, используемого в качестве компонента (а), составляет одно или несколько раздражающих веществ из по меньшей мере одного содержащего его(их) лекарственного или употребляемого в пищу растения.

23. Лекарственная форма по п.22, отличающаяся тем, что содержащее раздражающие вещества лекарственное или употребляемое в пищу растение представляет собой по меньшей мере одно лекарственное или употребляемое в пищу растение, выбранное из группы, включающей *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* с. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (стручковый перец), *Capsici Fructus acer* (кайенский перец), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (перец), *Sinapis albae* (*Erucae*) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* и *Zingiberis Rhizoma*, наиболее предпочтительно по меньшей мере одно лекарственное или употребляемое в пищу растение, выбранное из группы, включающей *Capsici Fructus* (стручковый перец), *Capsici Fructus acer* (кайенский перец) и *Piperis nigri Fructus* (перец).

24. Лекарственная форма по п.22, отличающаяся тем, что раздражающее вещество из содержащего его лекарственного или употребляемого в пищу растения представлено в виде о-метокси(метил)фенольного соединения, амида кислоты, горчичного масла или сульфидного соединения либо является производным одного из подобных соединений.

25. Лекарственная форма по п.22, отличающаяся тем, что раздражающее вещество из содержащего его лекарственного или употребляемого в пищу растения представляет собой по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей миристицин, элемецин, изоэвгенол, β -асарон, сафрол, джинджиролы, ксанторизол, капсаициноиды, предпочтительно капсаицин, пиперин, предпочтительно транс-пиперин, глюкозинолаты, предпочтительно на основе нелетучих горчичных масел, наиболее предпочтительно на основе п-гидроксibenзилированного горчичного масла, содержащего метилмеркаптогруппы горчичного масла или метилсульфонилированного горчичного масла, и одно из производных указанных веществ.

26. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что компонент (б) представляет собой по меньшей мере одно повышающее вязкость средство, выбранное из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу с 11 мас.% натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (*Avicel*® RC 591), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (*Blanose*®, *CMC-Na C300P*®, *Frimulsion BLC-5*®, *Tyiose C300 P*®), полиакриловую кислоту (*Carbopol*® 980 NF, *Carbopol*® 981), камедь плодов рожкового дерева (*Cesagum*® LA-200, *Cesagum*® LID/150, *Cesagum*® LN-1), пектины, предпочтительно из цитрусовых плодов или яблок (*Cesapectin*® HM Medium Rapid Set), крахмал восковидной кукурузы (*C*Gel* 04201®), альгинат натрия (*Frimulsion ALG* (E401)®), гуаровую камедь (*Frimulsion BM*®, *Polygum 26/1-75*®), ι-каррагинан (*Frimulsion D021*®), камедь карайи, геллановую камедь (*Kelcogel F*®, *Kelcogel LT100*®), галактоманнан (*Meuprogat 150*®), камедь тары (*Polygum 43/1*®),

пропиленгликольальгинат (Protanal-Ester SD-LB[®]), яблочный пектин, гиалуронат натрия, трагант, камедь тары (Vidogum SP 200[®]), велановую камедь (K1A96), представляющую собой получаемый ферментативным путем полисахарид, и ксантановую камедь (Xantural 180[®]).

27. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что компонент (в) представляет собой по меньшей мере один антагонист опиоида.

28. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что основу рвотного средства, используемого в качестве компонента (г), составляет одно или несколько веществ, содержащихся в корне ипекакуаны (рвотном корне), предпочтительно содержащийся в нем эметин, и/или апоморфин.

29. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что компонент (д) представляет собой по меньшей мере один физиологически совместимый краситель.

30. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что компонент (е) представляет собой по меньшей мере одно горькое вещество, выбранное из группы, включающей ароматические масла, предпочтительно масло перечной мяты, эвкалиптовое масло, масло горького миндаля, ментол и их смеси, ароматические вещества плодов, предпочтительно ароматические вещества цитронов, апельсинов, лимонов, грейпфрутов и смеси из по меньшей мере двух указанных ароматических веществ плодов, бензоат денатония и смеси из по меньшей мере двух указанных горьких веществ.

31. Лекарственная форма по п.20, отличающаяся тем, что действующее вещество (А) пространственно отделено от компонента (в), и/или компонента (г), и/или компонента (е), предпочтительно непосредственно не контактируют с указанным(и) компонентом(ами), при этом действующее вещество, соответственно действующие вещества (А) предпочтительно содержится/содержатся в по меньшей мере одной дозированной субъединице (Х), а компонент (в), и/или компонент (г), и/или компонент (е) - в по меньшей мере одной другой дозированной субъединице (У), в которой компонент (в), и/или компонент (г), и/или компонент (е) при применении лекарственной формы по прямому назначению не проявляют своего действия при попадании в организм, соответственно при приеме внутрь.

32. Способ приготовления лекарственной формы по одному из пп.1-31, отличающийся тем, что компонент (А), компонент (В), возможно используемый компонент (Б) и возможно используемый компонент (Г), а также возможно используемые материалы, образующие замедляющую высвобождение опиоида(ов) матрицу, смешивают между собой, при этом возможно используемые компоненты (а)-(е) при необходимости отдельно смешивают между собой с добавлением компонента (В) и возможно используемого компонента (Г), и из полученной смеси, соответственно из полученных смесей, в некоторых случаях после ее, соответственно их гранулирования, путем приложения усилия с предварительным или одновременным тепловым воздействием формуют лекарственную форму и при необходимости снабжают ее замедляющим высвобождение опиоида(ов) покрытием.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что гранулирование проводят по методу гранулирования из расплава.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что гранулирование проводят по методу влажного гранулирования.

35. Способ приготовления лекарственной формы по одному из пп.1-31, отличающийся тем, что

а) из смеси, содержащей компонент (А), компонент (В), возможно используемый компонент (Б), возможно используемый компонент (Г) и возможно используемые материалы, образующие замедляющую высвобождение опиоида(ов) матрицу, а также возможно используемые компоненты (а)-(е) и при необходимости приготовленной в виде отдельной смеси, путем приложения усилия формуют формованные заготовки,

б) полученные формованные заготовки при необходимости разделяют на части и при необходимости классифицируют по размерам,

в) до или во время нагрева до по меньшей мере температуры размягчения компонента (В) сохраняют действие приложенного к формованным заготовкам усилия до тех пор, пока они не достигнут твердости, при которой их сопротивление разрушению составляет по

меньшей мере 500 Н,

г) формованные заготовки при необходимости снабжают покрытием, предпочтительно замедляющим высвобождение опиоида(ов) и/или маскирующим вкус покрытием, и затем формованные заготовки вновь смешивают между собой.

36. Лекарственная форма, получаемая способом по одному из пп.32-35.

RU 2007103707 A

RU 2007103707 A